

Selbst-formende Phospholipid Gele

5

Die Erfindung betrifft selbst-formende Gele bestehend aus natürlichen, halb-synthetischen und synthetischen Phospholipiden und Wasser.

10

Die Gele können als solche zur feuchtigkeitsspendenden oder beruhigenden Behandlung der Haut, Schleimhaut, natürlicher oder operativ entstandener Körperhöhlungen genutzt werden, oder pharmakologisch aktive Substanzen enthalten, die auf oder in die Haut, Schleimhaut, natürliche oder operativ entstandene Körperhöhlungen oder –kompartimente freigesetzt werden. Die Gele können als Stabilisator oder Solubilisier pharmazeutischen Formulierungen zugesetzt werden.

15

20

Phospholipide werden in Form von Liposomen als topische Arzneisoffträger. [Schreier & Bouwstra, *J. Control. Release* 30, 1-15, 1994; Cevc, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 13, 257-288, 1996; Yarosh, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 17, 203-212, 2001] und als Bestandteile von kosmetischen Zubereitungen wie Cremes und Lotionen [Weiner et al., *J. Drug Target.* 2, 405-410, 1994] eingesetzt. Gewöhnlich werden Liposome direkt in ihrer wäßrigen, dispersen Form verwendet oder in eine gel-bildende Matrix einschließlich pharmazeutisch verwendeter Basiscremes oder Hydrogele eingearbeitet.

25

30

35

Dennoch sind auch mehrere Arten von Phospholipid Gelen und ihr entsprechender Herstellungsprozesse beschrieben. Ghyczy und Mitarbeiter [Ghyczy et al., *EP 0514435 B1*] beschreiben ein alkoholisches Phospholipid Gel mit einem Phospholipidgehalt von 15-30% und 14-20% Alkohol. Dreidimensionale Liposomen Netzwerke aus hochkonzentrierten (60%) halbfesten Phospholipid Dispersionen sind von Brandl und Mitarbeitern entwickelt und charakterisiert worden. [Brandl et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 24, 161-164, 1997; Brandl et al., *Chem. Phys. Lipids* 87, 65-72, 1997; Brandl et al. *US 6,399,094*]. Vesikuläre Phospholipid Gele, die aus 40% Phosphatidylcholin und Cholesterol bestehen, sind als Träger für Zytostatika zur lokalen Behandlung von Krebs angewendet worden [Moog et al., *J. Liposome Res.* 8, 87-88, 1998; Güthlein et al., *J. Liposome Res.* 10, 251-252, 2000; Unger et al., *WO 99/49716*]. Ibscher [Dissertation, Universität Freiburg, Deutschland, 2000; Ibscher & Fridrich, *WO 01/13887 A2*] entwickelte ein Phospholipid Gel als topischer Träger zur antiviralen Be-

handlung der Haut bestehend aus Phospholipiden, Alkoholen und Zuckeralkoholen oder Kohlenhydraten. Vesikuläre Systeme bestehend aus einem geringen Phospholipid (2%) und einem hohen Alkohol Gehalt (30%), sogenannte Ethosomen, sind ebenfalls zur topischen Anwendung und zum Transport von aktiven Substanzen in die Haut beschrieben [Touitou et al., *J. Control. Release* 3, 403-418, 2000; Dayan & Touitou, *Biomaterials* 21, 1879-1885, 2000; Touitou, WO 95/35095].

Im Gegensatz zu den obigen Systemen wurde überraschenderweise festgestellt, dass neutrale und negativ geladene Phospholipide in niedrigen Konzentrationen gemischt in Wasser spontan Gele bilden, die stabil genug sind, um weiter verarbeitet zu werden, z.B in Behältnisse oder Spritzen gefüllt, und auf die menschliche Haut oder Körper-Kompartimente appliziert zu werden. Darüber hinaus stabilisieren die Gele pharmazeutische Formulierungen, d.h. es werden schwerlösliche Stoffe in Lösung gehalten und Präzipitation verhindert.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Phospholipid-Gel bestehend aus einem neutralen und einem negativ geladenem Phospholipid und Wasser.

Die in der Gelen der vorliegenden Erfindung verwendeten Phospholipide können aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Phospholipiden ausgewählt werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten Phospholipide können aus natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Phospholipiden ausgewählt werden. Geeignete Phospholipide, die in dem erfindungsgemäßen Phospholipidgel eingesetzt werden können, sind z.B. Phosphatidylcholine. Beispiele für natürliche neutrale Phospholipide sind Soja-Phosphatidylcholin und Ei-Phosphatidylcholin. Als synthetische oder halb-synthetische Phospholipide können beliebige Fettalkanoylphosphatidylcholine, insbesondere solche die sich von gesättigten oder ungesättigten C₈-C₂₂-Alkanoylphosphatidylcholine ableiten, eingesetzt werden. Die Fettalkanoylreste leiten sich beispielsweise ab von der Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecansäure, Laurinsäure, Tridecansäure, Myristinsäure, Pentadecansäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Nonadecansäure, Arachinsäure, Behensäure, Tuberculostearinsäure, Palmitoleinsäure, Ölsäure, Erucasäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachidonsäure, Clupanodonsäure, Docosahexaensäure und deren beliebigen Gemischen ab. Ein bevorzugt eingesetztes Phosphatidylcholin ist Dipalmitoylphosphatidylcholin.

Als negativ geladene Phospholipide kommen insbesondere solche in Betracht, die einen Abonsäuresalz-rest im Molekül enthalten. Beispiele für negativ geladene Phospholipide sind zum Beispiel Phosphatidylglycerol, dass zu den natürlich vorkommenden negativ geladenen Phospholipiden zählt. Weitere Beispiele sind Dialkanoylphosphatidylglycerole, wobei der Alkanoylrest sich von den oben genannten Fettsäuren ableiten kann. Als Beispiele für geeignete Dialkanoylphosphatidylglycerole können Dipalmitoylphosphatidylglycerol und Dimyrrestoylphosphatidylglycerol genannt werden. Als negativ geladene Phospholipide sind auch Phosphatidylserin und Phosphatidsäure geeignet, die jeweils auch Fettsäureketten im Molekül enthalten können, wobei sich auch hier die Fettsäureketten von den oben genannten Fettsäuren ableiten können, wie beispielsweise von Palmitinsäure. Ein weiteres negativ geladenes Phospholipid ist z.B. Phosphatidylinositol. Die negativ geladenen Phospholipide weisen als kationisches Gegenion vorzugsweise Alkalionen oder Ammoniumionen auf. Die Auswahl des Kations ist nicht auf bestimmte Kationen beschränkt, sofern diese physiologisch verträglich sind.

In dem erfindungsgemäßen Phospholipidgel liegt die Gesamt-Phospholipidkonzentration vorzugsweise in einem Bereich zwischen 6 und 40 Gewichts-%. Das Verhältnis von neutralem Phospholipid zu negativ geladenem Phospholipid kann in weiten Bereichen ausgewählt werden, vorzugsweise liegt das Verhältnis von neutralem Phospholipid zu negativ geladenem Phospholipid im Bereich von 10:0,01 bis 10:5, insbesondere von 10:1 bis 10:0,25.

In das erfindungsgemäße Phospholipidgel können beliebige pharmakologisch aktive Substanzen eingearbeitet werden. Beispiele für die aktive Substanz sind Steroide, nicht-steroidale Antiflogistika, Antibiotika, Antioxidantien, oder Antiepileptika. Die Steroide können beispielsweise ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydrocortison oder Dexamethason, das nicht-steroidale Antiphlogistikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ibuprofen, Diclofenac, Flurbiprofen oder Nabumeton, das Antibiotikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tetracyclin oder eines seiner Derivate, einem Aminoglykosid wie z.B. Gentamycin oder Neomycin, einem Macrolid-Antibiotikum wie z.B. Erythromycin, einem Nitroimidazol Derivat wie z.B. Metronidazol oder Flucidinsäure, ein antibiotisches Peptid oder einem antibiotisches Oligonukleotid, das Antioxidans ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vitamin E oder Coenzym Q₁₀, das Antiepileptikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Valproinsäure und ihren Salzen.

Als Beispiel für eine besonders geeignete Ausführungsform sei ein Gemisch aus Soja-Phosphatidylcholin und Phosphatidylglycerol genannt.

Neutrale Phospholipide in einer Konzentration von beispielsweise 5 bis 30%, insbesondere von 5 bis 20% und negativ geladene Phospholipide in einer Konzentration von beispielsweise 0,25 bis 10% formen, wenn sie mit Wasser gemischt werden, spontan ein Gel. Dies kann
5 beispielsweise mit den natürlichen Komponenten Soja-Phosphatidylcholin und Phosphatidylglycerol erfolgen, aber auch mit Mischungen aus synthetischen Phosphatidylcholin/Phosphatidylglycerol wie Dipalmitoylphosphatidylcholin und Dipalmitoylphosphatidylglycerol oder Dimyristoylphosphatidylglycerol erreicht werden. Das Gel bildet sich spontan aus einem
dünnen Lipidfilm, wenn dieser unter sanftem Schütteln in Wasser dispergiert wird.

10 Dispersion unter starker Scherung und hohem Druck (Hochdruckhomogenisation) ist nicht erforderlich. Organische Lösungsmittel, Detergentien oder Brücken-bildende zweiwertigen Ionen sind ebenfalls nicht notwendig. Aktive Substanzen können in das Gel eingearbeitet werden; insbesondere Substanzen vom Ubiquinone-Typ wie Coenzym Q₁₀ können vorhan-
15 den sein ohne die Ausbildung und Stabilität der Gelstruktur zu stören.

Beispiele**Beispiel 1**

5 **1A:** 180 mg Soja-Phosphatidylcholin und 20 mg Ei-Phosphatidylglycerol werden als dünner Film an einer Glaswand abgeschieden. Es werden 1 ml destilliertes Wasser dazu gegeben und der Behälter auf einem Schüttler bei niedriger Geschwindigkeit geschüttelt bis sich ein Gel gebildet hat. Das Gel wird in eine Spritze überführt und bei 4°C gelagert.

10 **1B:** Der selbe Vorgang wird durchgeführt um ein Gel aus 190 mg Phosphatidylcholin und 10 mg Phosphatidylglycerol zu formen.

1C: Der selbe Vorgang wird durchgeführt um ein Gel aus 195 mg Phosphatidylcholin und 5 mg Phosphatidylglycerol zu formen.

15 **1D:** Der selbe Vorgang wird durchgeführt um ein Gel aus 90 mg Phosphatidylcholin und 10 mg Phosphatidylglycerol zu formen.

20 **1E:** Der selbe Vorgang wird durchgeführt um ein Gel aus 360 mg Phosphatidylcholin und 40 mg Phosphatidylglycerol zu formen.

Beispiel 2

25 **2A:** 150 mg Dipalmitoylphosphatidylcholin und 15 mg Dimyristoylphosphatidylglycerol werden als dünner Film an einer Glaswand abgeschieden. Es werden 1 ml destilliertes Wasser dazu gegeben und der Behälter auf einem Schüttler bei niedriger Geschwindigkeit geschüttelt bis sich ein Gel gebildet hat. Das Gel wird in eine Spritze überführt und bei 4°C gelagert

30 **2B:** Der selbe Vorgang wird durchgeführt um ein Gel aus 100 mg Dipalmitoylphosphatidylcholin und 10 mg Dimyristoylphosphatidylglycerol zu formen.

2C: Der selbe Vorgang wird durchgeführt um ein Gel aus 60 mg Dipalmitoylphosphatidylcholin und 6 mg Dimyristoylphosphatidylglycerol zu formen.

Beispiel 3

35 **180 mg** Dipalmitoylphosphatidylcholin und 20 mg Dimyristoylphosphatidylglycerol werden mit 30 mg Coenzyme Q₁₀ in Chloroform vereinigt. Das organische Lösungsmittel wird unter Va-

kuum verdampft und die verbleibende Phospholipid-Q₁₀ Mischung als dünner Film an einer Glaswand abgeschieden. Es werden 1 ml destilliertes Wasser dazu gegeben und der Behälter auf einem Schüttler bei niedriger Geschwindigkeit geschüttelt bis sich ein Gel gebildet hat. Das Gel wird in eine Spritze überführt und bei 4°C gelagert.

Patentansprüche

- 5 1. Phospholipidgel bestehend aus einem neutralen und einem negativ geladenen Phospholipid und Wasser.
2. Phospholipidgel nach Anspruch 1, worin die beiden Phospholipid Komponenten entweder natürlichen, halb-synthetischen oder synthetischen Ursprungs sind.
- 10 3. Phospholipidgel nach Anspruch 1 oder 2, worin die beiden Phospholipide ausgewählt sind aus Di(C₈-C₂₂-acyl)phosphatidylcholin, bevorzugt Dipalmitoylphosphatidylcholin, und Di(C₈-C₂₂-acyl)phosphatidylglycerol, bevorzugt Dipalmitoylphosphatidylcholin.
- 15 4. Phospholipidgel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin Gesamtphospholipidkonzentration im Bereich von 6-40 Gewichtsprozent liegt.
5. Phospholipidgel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Verhältnis von Phosphatidylcholin zu Phosphatidylglycerol im Bereich von 10:1 bis 10:0.25 liegt.
- 20 6. Phospholipidgel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, welches eine pharmakologisch aktive Substanz enthält.
- 25 7. Phospholipidgel nach Anspruch 6, worin die aktive Substanz ein Steroid, ein nicht-steroidales Antiphlogistikum, ein Antibiotikum, ein Antioxidans oder ein Antiepileptikum ist.
- 30 8. Phospholipidgel nach Anspruch 7, wo das Steroid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cholesterol, Hydrocortison oder Dexamethason, das nicht-steroidale Antiphlogistikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ibuprofen, Diclofenac, Flurbiprofen oder Nabumeton, das Antibiotikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tetracyclin oder eines seiner Derivate, einem Aminoglykosid wie z.B. Gentamycin oder Neomycin, einem Macrolid-Antibiotikum wie z.B. Erythromycin, einem Nitroimidazol Derivat wie z.B. Metronidazol oder Flucidinsäure, ein antibiotisches Peptid oder einem antibiotisches Oligonukleotid, das Antioxidans ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vitamin E oder Coenzym Q₁₀, das Antiepileptikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Valproinsäure und ihren Salzen.
- 35

9. Phospholipidgel nach einem der Ansprüche 1 bis 8 entstanden durch jegliche nützliche Herstellungstechnik inklusive Schütteln, Vortexen, mischen mit einem Rührer, Extrusion und Homogenisation.
- 5
10. Verwendung des Phospholipidgels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als feuchtigkeits-spendende oder beruhigende Substanz auf normaler oder erkrankter Haut oder Schleimhaut.
- 10
11. Verwendung des Phospholipidgels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Träger für Arzneistoffe oder kosmetische Substanzen zur Anwendung auf der Haut, Schleimhaut, in natürlichen oder operativ entstandenen Körperhöhlungen oder Körperkompartimenten erreichbar durch lokale oder parenterale Applikation.
- 15
12. Verwendung des Phospholipidgels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Stabilisator zugesetzt zu einer Lösung zur Solubilisierung schwerlöslicher Substanzen und/oder zur Verhinderung von Präzipitationen.

Abstract

It was surprisingly found that, in contrast to other systems, neutral and negatively charged phospholipids, when combined in water, form spontaneously a gel that is sufficiently stable in order to be employed, for example, to be filled into containers or syringes and to be applied onto human skin or body parts.

5